ITEM 198 : GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

Cellules souches hématopoïétiques = cellules **multipotentes** capable de s'auto-renouveler et de se différencier en cellules sanguins spécialisées : assurent le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes
- Majoritairement quiescentes en situation physiologique ➙ multiplication rapide en cas de stress (hémorragie, aplasie…)
- Phénotype : **CD34+, CD38-, absence de marqueur de lignée myéloïde ou lymphoïde**
- **Niche** (majorité des CSH) = microenvironnement localisé dans la moelle osseuse, en interaction avec les cellules environnantes (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses…)
- Circulation : - ***Homing*** = capacité de migration dans la moelle osseuse : par des **chimiokines** (**CXCL12**, via le récepteur **CXCR4** et des **molécules d'adhérence** (**sélectines, intégrines**) exprimées par les cellules endothéliales médullaires
  - **Mobilisation** = migration hors de la moelle osseuse : via des facteurs de croissance granulocytaires (**G-SCF**) ± **inhibiteur de CXCR4** (**plerixafor**)

AUTO-GREFFE

= Réinjection de cellules souches hématopoïétiques **autologues** chez le patient pour permettre la réalisation d'une chimiothérapie intensive : prévient le risque d'aplasie prolongé fatale en l'absence de greffe
- **Traitement de consolidation**, généralement proposé aux patients **en bonne réponse** à l'issu d'un traitement d'induction, en 1ère ligne de traitement ou en rechute : hémopathies lymphoïdes (myélomes, lymphomes)
- Généralement réservé aux patients non âgés < 65 ans, en bon état général

Recueil des CSH	= Par **cytaphérèse** après **stimulation par G-CSF** ± **plerixafor** pendant 4-5 jours - Possibilité de recueil en une ou plusieurs fois selon le taux de cellules CD34+ circulantes - **Conservée en azote liquide** jusqu'au jour de la greffe ➙ Réalisé après plusieurs cycles de chimiothérapies (limite le risque de contamination du greffon par des cellules tumorales)
Conditionnement pré-greffe	= Chimiothérapie intensive profondément aplasiante : - Myélome : **melphalan** - Lymphome : polychimiothérapie par **aracytine, étoposide, melphalan** - Parfois associé à une **irradiation corporelle totale**
Réinjection	- Dans les 24-48h après la fin du conditionnement - Réinjection rapide (1-2h), sous forme d'une transfusion sanguine
Gestion de l'aplasie	= Période d'aplasie jusqu'à la prise du greffon = **12 à 15 jours** - **Neutropénie** : chambre à flux laminaire (non systématique), antibiothérapie large spectre si fièvre - **Anémie** : transfusion de **CGR irradiés** si Hb < 8 - **Thrombopénie** : transfusion de **CPA irradiés** si plaquettes < 20 G/L - **Facteurs de croissances** (**G-CSF**) en cas de pathologie lymphoïde (myélome, lymphome)
Complication précoce	- **Risque infectieux** : bactérien ou viral surtout, plus rarement fongique - **Risque hémorragique** (notamment rétinien et cérébral) - **Toxicité des chimiothérapie** : digestive (nausées, vomissements, diarrhée, mucite), alopécie… ➙ **Aucune complication immunologique** (rejet ou GVH)
Complication tardive	- **Reconstitution immunitaire lymphocytaire T retardée** (plusieurs mois) : prévention des infections opportunistes (pneumocystose (cotrimoxazole), herpesvirus (valaciclovir)) - **Effet mutagène** : risque de **myélodysplasie**, **leucémie aiguë** et **néoplasie solide 2ndr** - Atteinte de la fertilité quasi-constante : **hypofertilité** ou **stérilité** - **Rechute**

ALLO-GREFFE

= Réinjection de cellules souches hématopoïétiques d'un donner sain pour remplacer la moelle atteinte du patient et favoriser la réponse allo-immune des cellules du donneur contre la tumeur (greffon vs leucémie)
- **Allogreffe standard** : conditionnement lourd ➙ mortalité élevée à la phase aiguë = **30%**
- **Allogreffe à conditionnement atténué** : chimiothérapie moins lourde permettant d'étendre l'indication aux patients > 50 ans ➙ risque plus élevé de GVH chronique

Donneur	- **Apparenté** (fratrie) : **géno-identique** ➙ Système poly-allélique, co-dominant, transmis en bloc **: 25%** de probabilité/frère d'être HLA compatible - **Sur fichier international** ou du **sang de cordon ombilical** : **phéno-identique**
Recueil des CSH	- **Prélèvement de moelle osseuse** au bloc sous AG - **Cytaphérèse** (le plus souvent) : plus riche en lymphocytes T ➙ risque moindre de rechute mais risque plus élevé de GVH chronique

ALLO-GREFFE	Conditionnement pré-greffe		- Selon la pathologie : **chimiothérapie intensive, irradiation corporelle totale** - Immunosuppression (limite le risque de rejet et de GVH) : **ciclosporine**, cellcept, méthotrexate
	Réinjection		- Dans les 24-48h après la fin du conditionnement - Le jour même du prélèvement chez le donneur
	Gestion de l'aplasie		= Période d'**aplasie prolongée** = **2 à 3 semaines en allogreffe conventionnelle** - **Risque d'infection** plus important, notamment **fongique** : **isolement haute protection systématique** (chambre à flux laminaire, prophylaxie médicamenteuse) - Produits transfusés : **irradiés**, **CMV négatifs** si donneur et receveur négatifs
	Complication précoce		- **Hématotoxicité**, avec un **risque viral** (CMV, adénovirus), **fongique** (aspergillose pulmonaire invasive, candidose) et **parasitaire** (toxoplasmose) majeur - **Toxicité digestive** : **mucite** importante, **diarrhées**, **translocation bactérienne**
		Maladie veino-occlusive	= **Sténose non thrombotique des veinules intra-hépatiques** : - Triade diagnostique : **prise de poids** + **ictère** + **hépatomégalie douloureuse** - Bilan : inversion des flux intra-hépatiques et porte (sans thrombose sus-hépatique ≠ Budd-Chiari), **cholestase ictérique, cytolyse, insuffisance hépato-cellulaire** - Prévention : **héparine** à dose préventive - TTT : arrêt des médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques, **défibrotide** ➔ **50%** de mortalité
		GVH aigu	= **Maladie du greffon contre l'hôte** : principale complication, dans les 100 jours - Critères de survenue : cellules immunocompétentes dans le greffon, expression d'Ag absents chez le donneur par l'hôte et immunodépression de l'hôte - Manifestation : **cholestase ictérique**, **diarrhées**, **douleur abdominale**, atteinte cutanée (**érythrodermie**, **desquamation en lambeaux**) - TTT : **corticothérapie**
	Complication tardive		- **GVH chronique** (> 100 jours) : atteinte d'organes similaires à des **connectivites** ou autres **MAI** (**syndrome sec oculaire, peau sclérodermiforme, bronchiolite oblitérante**…) ➔ Principale cause de morbidité après allogreffe : **30%** si géno-identique, **50%** si phéno-identique - **Effet mutagène** : risque de **myélodysplasie**, **leucémie aiguë** ou **néoplasie solide 2^{ndr}** - Atteinte de la fertilité quasi-constante : **hypofertilité** ou **stérilité** - **Risque cardiovasculaire augmenté** - **Cataracte** (80% des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale) - **Lymphoprolifération maligne à EBV** - **Rechute**

	AUTO-GREFFE	ALLO-GREFFE
Effet antitumoral	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie Cytotoxicité indirecte : allo-réactivité
Sources des CSH	Patient lui-même	Fratrie, donneur phéno-identique, sang de cordon
Conditionnement	Myéloablatif	Myéloablatif Atténué
Effets 2^{ndres}	Secondaires à la chimiothérapie (aplasie, néoplasie 2^{ndre}, mucite…)	Secondaires à la chimiothérapie (aplasie, néoplasie 2^{ndre}, mucite…) GVH, MVO, risque cardio vasculaire
Immuno-suppresseur	**Non**	**Oui**
Principales indications	Hémopathies lymphoïdes	Hémopathies myéloïdes Hémopathies lymphoïdes multiréfractaires